Münster 1936 No 396 Med Diss

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster/Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

# Über den Einfluß von Antimon auf die Sauerstoffzehrung überlebenden Gewebes.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität, Münster/Westf.

vorgelegt von:
Hans Wittebrock, Zahnarzt
aus Bottrop/Westf.

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i.W.
1935.

Dekan: Prof. Dr. Jötten.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

*Meiner lieben Mutter*
*in Dankbarkeit gewidmet!*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547204_0110

Antimonverbindungen waren schon im Altertum bekannt und wurden zur Behandlung von Hauterkrankungen und Wunden verwandt. Innerlich wurden sie erst viel später als Heilmittel benutzt. Hier ist es besonders Paracelsus, der das Antimon in den Arzneischatz einführte. In erster Linie fand es als Emeticum Anwendung, es diente aber auch zur Behandlung von Syphilis, Krebs und manchen anderen Krankheiten. In letzter Zeit haben sich die Antimonverbindungen wie die Arsenverbindungen, die ihnen chemisch und pharmakologisch nahestehen, als Heilmittel gegen Trypanosomen und Spirillosen erwiesen. Mit dem wasserunlöslichen Antimontrioxyd gelingt es, mit Trypanosomen infizierte Tiere dauernd zu heilen. Neuerdings versucht man an Stelle von Brechweinstein die aromatischen Stibinsäuren bei der Behandlung von Trypanosomen- und Spirilloseninfektionen. Es muß aber betont werden, daß nur die dreiwertigen Antimonverbindungen gegen Trypanosomen wirksam sind. In der Tierheilkunde werden Antimonpräparate noch vielfach als Wurmmittel benutzt.

Chittenden und Painter[1]) haben die Wirkung des Brechweinstein auf die Speichelamylase untersucht und bei hohen Konzentrationen (5 %) eine Hemmung, bei stärkerer Verdünnung (0,5 %) eine Förderung festgestellt. Für Schimmelpilze ist Antimon ebenso wie das Arsen wenig giftig. Soloweitschyk[2]) hat mehrere Tierversuche angestellt, um die Wirkung des Brechweinstein auf höhere Tiere festzustellen. Danach zeigt das Antimon ähnliche Vergiftungserscheinungen wie das Arsen: allgemeine Lähmung der Blutkapillaren, Schwächung der Herzaktion und Atmung und flüssigen, blutigen Stuhl. Chittenden und Blake[3]), Poppe und Polensk[4]) prüften den Einfluß von Antimon auf den Stoffwechsel. Die beiden ersten Forscher verfütterten $Sb_2O_3$ an Hühner

---

[1]) Chittenden u. Painter: Studies from the Lab. of Physiol. Chem. Jale College, New Haven, 1, 52, 1885. Zit. n. Heffter, Handb. d. exp. Pharm., Bd. 3, 1. Hälfte, S. 536, Berlin, Springer, 1927.

[2]) Soloweitschyk: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 12, 438, (1880).

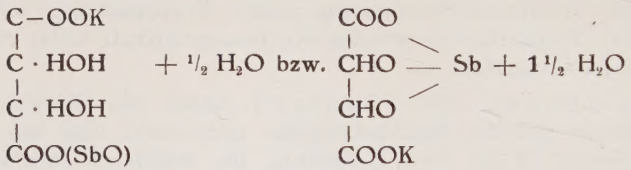
[3]) Chittenden u. Blake: Stud. from the labor. of. Physiol. chem., Sheffield scientific school of Jale University 2, 68, 1887. Zit. n. Heffters Handb. d. exp. Pharmakol., Bd. 3, 1. Hälfte, S. 546.

[4]) Poppe u. Polenske: Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt 38, 155, 1912. Ebenda Bd. 3, 1. Hälfte, S. 547.

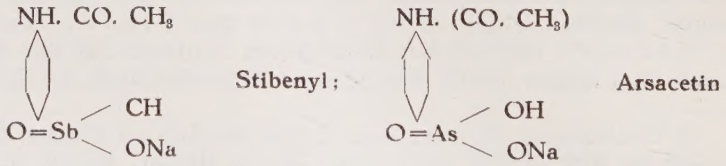
und stellten eine deutliche Vermehrung des Körpergewichts fest, bei einem Kaninchen dagegen eine Gewichtsabnahme. Poppe und Polenske konnten an Gänsen nach Zufuhr von Spießglanz keine Veränderung des Körpergewichts feststellen. Es ist eine feststehende Tatsache, daß kleine Arsengaben den Stoffansatz steigern, größere aber zu einer Gewichtsabnahme führen. Wahrscheinlich gilt das gleiche für Antimon. Da die Forscher große Gaben genommen haben, wäre auch die Wirkung kleiner Gaben festzustellen. Schlinker[5]) untersuchte in einer Arbeit aus dem hiesigen Institut den Einfluß von Antimonverbindungen auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe und fand, daß nur die dreiwertigen Antimonverbindungen Einfluß auf diese haben, die fünfwertigen aber mit Ausnahme auf den Glukoseabbau im Herzmuskel ohne jeden Einfluß sind.

Einiges sei noch zur Chemie des Antimon gesagt. Antimon steht in der 5. Gruppe des periodischen Systems zwischen Arsen und Wismut. Der Metallcharakter des Antimon ist deshalb entsprechend stärker als beim Arsen.

Untersucht wurde der Brechweinstein (Kaliumantimonyltartrat); die chemische Struktur ist:




Seine Konstitution ist bis heute nicht völlig geklärt. Vom fünfwertigen Antimon wurde wegen seiner Unbeständigkeit nicht das Antimoniatsalz, sondern das Kaliumpyroantimoniat ($K_2H_2Sb_2O_7$) und das Stibenyl, das dem Arsacetin analog gebaut ist, wie folgende Formeln zeigen, geprüft:




Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, Wirkung von Antimonverbindungen auf die Sauerstoffzehrung einiger Gewebe zu untersuchen, nachdem Leifert[6]) in einer Arbeit die Arsenwirkung ge-

---

[5]) Schlinker: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.

[6]) Leifert: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.

prüft hat. Er kam dabei zu folgendem Ergebnis: dreiwertiges Arsen hemmt in hohen Konzentrationen die Sauerstoffatmung sehr stark, in schwächeren beschleunigt es sie; fünfwertiges Arsen wirkt dagegen in hohen Konzentrationen nicht hemmend. Die Versuche wurden nach der im hiesigen Institut üblichen Methode angestellt. Die Konzentrationen der Antimonverbindungen in den Versuchsansätzen sind in den Tabellen angeführt.

## Versuchsergebnisse.

### Versuchsserie I.

In den folgenden Versuchen wurde der Einfluß von Antimonverbindungen auf die Sauerstoffzehrung einer Reihe von Rinderorganen untersucht. Es handelt sich hierbei um Skelettmuskel, Herzmuskel, Leber und Hirn. Die Stoffwechselleistungen der verschiedenen Organe wurden deshalb geprüft, weil die Stoffwechselvorgänge in ihnen verschieden sind. Die Muskulatur verbrennt von ihren Reservestoffen vor allem Kohlenhydrate, die Leber hingegen, die normalerweise den höchsten Kohlehydratgehalt aufweist, vermag ihre Kohlenhydrate (Glykogen) nicht oxydativ zu verändern. Hirngewebe wiederum ist praktisch frei von Kohlenhydraten und verbrennt in isoliertem Zustand ähnlich wie die Leber in erster Linie Phosphatide. Somit sind die Stoffwechselvorgänge in diesen Organen stark voneinander abweichend; deshalb kann auch erwartet werden, daß die Wirkung von Giften auf die Sauerstoffzehrung sich nicht in gleicher Weise äußern wird. Wie den Tabellen 1—4 zu entnehmen ist, trifft das auch in der Tat zu.

Brechweinstein bewirkt nur in der höchsten Konzentration $1 \cdot 10^{-3}$ eine Hemmung von rund 10 % der Sauerstoffaufnahme vom Skelettmuskel. Alle übrigen Konzentrationen sind unwirksam. Etwas ähnliches gilt auch für die Sauerstoffzehrung von Hirngewebe; hier hemmen nur die beiden höchsten Konzentrationen um rund 15 %. Im Gegensatz hierzu stehen Herzmuskel- und Lebergewebe. Die Oxydationsvorgänge im Herzmuskel werden durch sämtliche angewandte Konzentrationen herabgesetzt, bei der höchsten Konzentration um etwa 20 %. Bei Lebergewebe führt nur die höchste Konzentration zu einer mittelstarken Hemmung, die mittleren Konzentrationen $1 \cdot 10^{-6}$ und $1 \cdot 10^{-5}$ steigern die Sauerstoffaufnahme um 15 %. Fünfwertiges Antimon in Form von pyroantimonsaurem Kalium und in organischer, komplexer Bindung als Stibenyl beeinflußt die Oxydationsvorgänge grundsätzlich anders wie dreiwertiges Antimon. Im Skelettmuskel und Hirngewebe wird die Sauerstoffaufnahme z. T. sehr erheblich (bis 37 %) gesteigert. Am Skelettmuskel muskel und Hirngewebe wird die Sauerstoffaufnahme z. T. sehr er-

*Tabelle 1.*

*Skelettmuskel (Rind): ohne Zusatz.*

| Konzentration | cmm $O_2$ | | | $O_2$ : % v. Kontrollversuch | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tart. stib. | Kal. stib. | Stibenyl | Tart. stib. | Kal. stib. | Stibenyl |
| Kontrollversuch | 524 | 460 | 396 | 100 | 100 | 100 |
| $1 \cdot 10^{-8}$ | 528 | 500 | 459 | 101 | 109 | 116 |
| $1 \cdot 10^{-7}$ | 526 | 516 | 484 | 100 | 112 | 122 |
| $1 \cdot 10^{-6}$ | 558 | 548 | 508 | 106 | 119 | 128 |
| $1 \cdot 10^{-5}$ | 516 | 538 | 510 | 98 | 117 | 129 |
| $1 \cdot 10^{-4}$ | 512 | 491 | 494 | 98 | 107 | 125 |
| $1 \cdot 10^{-3}$ | 464 | 485 | 471 | 89 | 106 | 119 |

*Tabelle 2.*

*Herzmuskel (Rind): ohne Zusatz.*

| Konzentration | cmm $O_2$ | | | $O_2$ : % v. Kontrollversuch | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tart. stib. | Kal. stib. | Stibenyl | Tart. stib. | Kal. stib. | Stibenyl |
| Kontrollversuch | 552 | 522 | 504 | 100 | 100— | 100 |
| $1 \cdot 10^{-8}$ | 506 | 452 | 498 | 92 | 89 | 99 |
| $1 \cdot 10^{-7}$ | 510 | 475 | 520 | 92 | 91 | 103 |
| $1 \cdot 10^{-6}$ | 532 | 524 | 540 | 96 | 100 | 107 |
| $1 \cdot 10^{-5}$ | 496 | 520 | 538 | 90 | 100 | 108 |
| $1 \cdot 10^{-4}$ | 458 | 509 | 511 | 83 | 98 | 101 |
| $1 \cdot 10^{-3}$ | 449 | 464 | 482 | 81 | 89 | 96 |

*Tabelle 3.*

*Leber (Rind): ohne Zusatz.*

| Konzentration | cmm $O_2$ | | | $O_2$ : % v. Kontrollversuch | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tart. stib. | Kal. stib. | Stibenyl | Tart. stib. | Kal. stib. | Stibenyl |
| Kontrollversuch | 390 | 398 | 342 | 100 | 100 | 100 |
| $1 \cdot 10^{-8}$ | 389 | 370 | 340 | 100 | 101 | 99 |
| $1 \cdot 10^{-7}$ | 408 | 352 | 336 | 105 | 96 | 98 |
| $1 \cdot 10^{-6}$ | 441 | 385 | 342 | 113 | 105 | 100 |
| $1 \cdot 10^{-5}$ | 450 | 391 | 347 | 115 | 106 | 101 |
| $1 \cdot 10^{-4}$ | 368 | 410 | 361 | 94 | 111 | 106 |
| $1 \cdot 10^{-3}$ | 330 | 375 | 326 | 85 | 102 | 95 |

*Tabelle 4.*

*Hirngewebe (Rind): ohne Zusatz.*

| Konzentration | cmm $O_2$ | | | $O_2$ : % v. Kontrollversuch | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tart. stib. | Kal. stib. | Stibenyl | Tart. stib. | Kal. stib. | Stibenyl |
| Kontrollversuch | 287 | 230 | 253 | 100 | 100 | 130 |
| $1 \cdot 10^{-8}$ | 302 | 232 | 260 | 105 | 101 | 103 |
| $1 \cdot 10^{-7}$ | 288 | 229 | 272 | 100 | 100 | 108 |
| $1 \cdot 10^{-6}$ | 284 | 270 | 300 | 99 | 117 | 119 |
| $1 \cdot 10^{-5}$ | 285 | 316 | 286 | 99 | 137 | 112 |
| $1 \cdot 10^{-4}$ | 244 | 289 | 264 | 85 | 126 | 104 |
| $1 \cdot 10^{-3}$ | 241 | 283 | 251 | 84 | 123 | 99 |

heblich (bis 37 %) gesteigert. Am Skelettmuskel ist das Stibenyl dem Kalium stibicum an Wirkungsstärke überlegen, am Hirngewebe das Kalium stibicum dem Stibenyl. Die optimalen Konzentrationen beider Antimonverbindungen am Skelettmuskel liegen bei $1 \cdot 10^{-6}$ und $1 \cdot -^{5}$, desgleichen am Hirngewebe. Selbst bei der höchsten Konzentration $1 \cdot -^{3}$ ist die Sauerstoffzehrung gesteigert, während dreiwertiges Antimon bereits hemmend wirkt. Die Sauerstoffaufnahme von Herz und Leber wird durch fünfwertige Antimonverbindungen nur geringfügig verändert. Eine Steigerung der Sauerstoffaufnahme tritt nur bei einigen Konzentrationen auf und ist im Gegensatz zum Skelettmuskel und Hirngewebe nur gering. Am Herzmuskel wirken sehr niedrige und hohe Konzentrationen leicht hemmend, nicht aber im Lebergewebe.

Die Versuche brachten den Nachweis, daß die verschiedenen Organtypen in ihrer Beeinflußbarkeit durch Antimonverbindungen große Unterschiede aufweisen und daß jedes Organ seine bestimmte Giftempfindlichkeit besitzt.

## Versuchsserie II.

In der Versuchsreihe II wurde der Abbau des Glykogens und der Bernsteinsäure durch Skelettmuskel untersucht. Es sind dieses zwei Verbindungen, die vom Skelettmuskel besonders leicht ausgenutzt werden. Der Glykogenabbau wurde an frischem Skelettmuskel nach Zusatz von Glykogen und der Abbau der Bernsteinsäure durch stark mit Wasser extrahierte Muskulatur nach Zusatz von bernsteinsaurem Natrium untersucht (Tabellen 5 u. 6).

Brechweinstein hemmt in höheren Konzentrationen den Glykogenabbau sehr stark (über 20 %), in mittlerer Konzentration bei $1 \cdot 10^{-6}$ erfolgt eine starke Steigerung der Sauerstoffaufnahme. Kalium stibicum ist in den Konzentrationen $1 \cdot 10^{-3}$—$1 \cdot 10^{-6}$ unwirksam, verringert aber in noch stärkeren Verdünnungen die Sauerstoffaufnahme. Es ist dies ein Verhalten, wie wir es auch unter der Arsenatwirkung besonders auf den Glykogenabbau beobachten können. Stibenyl regt in höheren Konzentrationen den Glykogenabbau an, maximal bei einer Konzentration $1 \cdot 10^{-4}$ um 26 %.

Die Oxydation der Bernsteinsäure wird durch Brechweinstein verschlechtert, sehr hochgradig bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-3}$ (über 40 %). Kalium stibicum ist unwirksam mit Ausnahme der höchsten Konzentration, bei der die Sauerstoffaufnahme wie auch durch Stibenyl, herabgesetzt ist (17 %). Im übrigen ist Stibenyl in stärkeren Verdünnungen gänzlich unwirksam. Beim Übergang von der Konzentration $1 \cdot 10^{-3}$ auf $1 \cdot 10^{-4}$ geht die Hemmung der Sauerstoffzehrung in eine Förderung über (13 %).

*Tabelle 5.*

*Skelettmuskel (Rind): Glykogenzusatz.*

| Konzentration | cmm $O_2$ | | | $O_2$ : % v. Kontrollversuch | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tart. stib. | Kal. stib. | Stibenyl | Tart. stib. | Kal. stib. | Stibenyl |
| Kontrollversuch | 392 | 502 | 383 | 100 | 100 | 100 |
| $1 \cdot 10^{-8}$ | 392 | 446 | 386 | 100 | 89 | 101 |
| $1 \cdot 10^{-7}$ | 380 | 420 | 340 | 97 | 84 | 89 |
| $1 \cdot 10^{-6}$ | 492 | 496 | 412 | 126 | 99 | 108 |
| $1 \cdot 10^{-5}$ | 427 | 480 | 416 | 109 | 96 | 109 |
| $1 \cdot 10^{-4}$ | 354 | 522 | 483 | 90 | 104 | 126 |
| $1 \cdot 10^{-3}$ | 302 | 490 | 422 | 77 | 98 | 110 |

*Tabelle 6.*

*Ausgewachsener Skelettmuskel (Rind): Bernsteinsäurezusatz.*

| Konzentration | cmm $O_2$ | | | $O_2$ : % v. Kontrollversuch | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tart. stib. | Kal. stib. | Stibenyl | Tart. stib. | Kal. stib. | Stibenyl |
| Kontrollversuch | 552 | 558 | 454 | 100 | 100 | 100 |
| $1 \cdot 10^{-8}$ | 536 | 546 | 451 | 97 | 98 | 100 |
| $1 \cdot 10^{-7}$ | 518 | 532 | 448 | 94 | 95 | 99 |
| $1 \cdot 10^{-6}$ | 506 | 552 | 461 | 92 | 99 | 101 |
| $1 \cdot 10^{-5}$ | 484 | 538 | 450 | 88 | 96 | 99 |
| $1 \cdot 10^{-4}$ | 505 | 536 | 515 | 91 | 96 | 113 |
| $1 \cdot 10^{-3}$ | 308 | 462 | 376 | 56 | 83 | 83 |

## Versuchsserie III.

In der letzten Versuchsreihe wurde der Einfluß des Antimon auf den Abbau der Glukose durch Herzmuskel und Hirngewebe geprüft, in zwei Organen, in denen die Abbauwege der Glukose einen verschiedenen Verlauf nehmen. Im Herzmuskel treten als Zwischenstufen des Glukoseabbaus Zuckerphosphorsäuren auf, nicht aber im Hirn.

Wie aus den Versuchen (Tabellen 7 und 8) hervorgeht, bewirkt bei den höchsten Konzentrationen Brechweinstein eine gewaltige Hemmung der Sauerstoffaufnahme (um über 60 %). Bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-5}$ ist keine Einwirkung feststellbar, bei $1 \cdot 10^{-6}$ hingegen eine Förderung von 15 %. Stärkere Verdünnungen auch der übrigen Antimonverbindungen sind unwirksam. Fünfwertige Antimonverbindungen rufen im Gegensatz zu dreiwertigen keine Hemmung der Glukoseoxydation durch den Herzmuskel hervor. Wir sehen sogar in den mittleren Konzentrationen den Glukoseabbau gesteigert.

Der Glukoseabbau durch Hirngewebe wird durch dreiwertiges Antimon im ganzen Konzentrationsbereich z. T. sehr stark verschlechtert, besonders setzt die höchste Konzentration die Sauerstoffzehrung auf 40 % der Kontrolle herab. Fünfwertige Antimonverbindungen lassen keinen hemmenden Einfluß erkennen, der Glukoseabbau ist sogar besonders durch die Stibenylkonzentration $1 \cdot 10^{-6}$ sehr erheblich (um 34 %) gestiegen.

*Tabelle 7.*

*Herzmuskel (Rind): Glukosezusatz.*

| Konzentration | cmm $O_2$ | | | $O_2$ : % v. Kontrollversuch | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tart. stib. | Kal. stib. | Stibenyl | Tart. stib. | Kal. stib. | Stibenyl |
| Kontrollversuch | 363 | 409 | 486 | 100 | 100 | 100 |
| $1 \cdot 10^{-8}$ | 374 | 412 | 490 | 103 | 101 | 101 |
| $1 \cdot 10^{-7}$ | 362 | 412 | 486 | 100 | 101 | 100 |
| $1 \cdot 70^{-6}$ | 416 | 471 | 570 | 115 | 115 | 117 |
| $1 \cdot 10^{-5}$ | 370 | 468 | 528 | 102 | 115 | 109 |
| $1 \cdot 10^{-4}$ | 134 | 499 | 540 | 37 | 122 | 111 |
| $1 \cdot 10^{-3}$ | 118 | 421 | 488 | 33 | 103 | 100 |

*Tabelle 8.*

*Hirngewebe (Rind): Glukosezusatz.*

| Konzentration | cmm $O_2$ | | | $O_2$ : % v. Kontrollversuch | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tart. stib. | Kal. stib. | Stibenyl | Tart. stib. | Kal. stib. | Stibenyl |
| Kontrollversuch | 338 | 264 | 184 | 100 | 100 | 100 |
| $1 \cdot 10^{-8}$ | 231 | 262 | 191 | 68 | 99 | 104 |
| $1 \cdot 10^{-7}$ | 262 | 275 | 206 | 78 | 104 | 101 |
| $1 \cdot 10^{-6}$ | 290 | 302 | 247 | 86 | 114 | 134 |
| $1 \cdot 10^{-5}$ | 302 | 307 | 240 | 89 | 116 | 103 |
| $1 \cdot 10^{-4}$ | 249 | 287 | 214 | 73 | 109 | 102 |
| $1 \cdot 10^{-3}$ | 142 | 265 | 196 | 39 | 100 | 108 |

## Zusammenfassung.

Dreiwertige und fünfwertige Antimonverbindungen wirken auf die Oxydationsvorgänge in der Zelle gänzlich verschieden ein. In gleichen Konzentrationen verhält sich dreiwertiges Antimon oft umgekehrt wie fünfwertiges. Bei den Konzentrationen $1 \cdot 10^{-3}$ und $1 \cdot 10^{-4}$ werden sämtliche untersuchten Oxydationsvorgänge in der Zelle durch Brechweinstein gehemmt, durch fünfwertige Antimonverbindungen aber meist, z. T. nicht unerheblich, gesteigert. In stärkeren Verdünnungen wird die Oxydation des Glykogens, der Glukose durch Herzmuskel und die Sauerstoffzehrung der Leber durch Brechweinstein bei $1 \cdot 10^{-6}$ gefördert. Besonders stark leidet unter der Wirkung des Brechweinstein die Oxydation der Glukose durch Hirngewebe, selbst in stärksten Verdünnungen. Fünfwertige Antimonverbindungen fördern den Glukoseabbau und die Sauerstoffaufnahme des Skelettmuskels und Hirngewebes ohne Zusatz von Nährstoffen. Fast unempfindlich ist die Sauerstoffzehrung von Leber- und Herzmuskelgewebe. Alle weiteren Einzelheiten ergeben sich aus der Arbeit.

---

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich es nicht unterlassen, Herrn Privatdozent Dr. Haarmann für die freundliche Überlassung des Themas vorliegender Arbeit bestens zu danken.

## Lebenslauf.

Am 9. November 1911 wurde ich zu Bottrop als Sohn des im Weltkriege gefallenen Polizeisergeanten Alfons Wittebrock geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule zu Ahaus besuchte ich dortselbst fünf Jahre die Rektoratsschule und weitere vier Jahre das humanistische Gymnasium zu Coesfeld, wo ich Ostern 1931 das Reifezeugnis erhielt. Dann studierte ich an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster klassische Philologie. Im November 1931 begann ich mein zahnärztliches Studium. Nach 3 vorklinischen Semestern bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung, und nach vier weiteren Semestern in Münster erhielt ich am 29. Mai 1935 die Approbation als Zahnarzt.